

УДК: 616.36-002-036.2:576.858

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.111192

ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРИ ГЕНОТИПІВ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С, ЯКІ ЦИРКУЛЮЮТЬ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ РЕГІОНУ УКРАЇНИ З СЕРЕДНІМ СТУПЕНЕМ УРБАНІЗАЦІЇ

© І. С. Хоронжевська, Т. А. Сергеева, Г. А. Мартинюк, В. О. Мороз, О. В. Бялковський, Р. В. Сафонов

Метою дослідження було вивчення прихованих механізмів розвитку епідемічного процесу гепатиту С, динаміки зміни структури генотипів HCV, які циркулюють серед населення регіону України з середнім ступенем урбанізації. Результати аналізу молекулярно-генетичних досліджень методами RT-PCR та секвенування частини геному HCV дають підставу вважати, що динаміка епідемічного процесу HCV обумовлена самоперебудовою популяції HCV

Ключові слова: гострий гепатит С, хронічний гепатит С, генотипи вірусу гепатиту С, природна мінливість вірусу

1. Вступ

Гепатит С (НС) належить до числа найбільш актуальних проблем громадського здоров'я в усьому світі і Україні [1, 2]. Медичне і соціально-економічне значення НС визначається широким поширенням цієї інфекції, високою частотою несприятливих наслідків з формуванням хронічного гепатиту, цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми, значним залученням в епідемічний процес осіб молодого працездатного віку [3, 4]. НС – одна з провідних причин смертності в світі, що забирає життя щороку близько 350 000 людей. За наявними оцінками, в Європейському регіоні більше 15 мільйонів чоловік живуть з хронічною інфекцією вірусу гепатиту С (HCV), через віддалені наслідки НС лише у 2013 році померли 112 500 хворих [5]. На території України щороку реєструється понад 550 випадків гострого НС (АНС) та понад 5500 випадків хронічного НС (СНС), ще у близько 39 000 людей виявляють серологічні маркери НС-вірусної інфекції. У 2015 році від вірусних гепатитів в Україні померли 273 хворих [6]. Економічні витрати, які пов'язані з лікуванням НС і його наслідками, є значними і тому в Україні значна кількість хворих гепатитом С неспроможна отримати належне лікування через відсутність коштів.

Метою інфекційної епідеміології є виявлення закономірностей виникнення, поширення і припинення розповсюдження хвороб людини і розробка на цій основі заходів профілактики і боротьби з ними [7]. Важливе завдання епідеміології інфекційних хвороб полягає у виявленні прихованих механізмів розвитку епідемічного процесу на досліджуваній території [8, 9]. Вирішення цього завдання стає можливим завдяки сучасним методам молекулярної епідеміології [10, 11]. Справжня профілактика епідемій ґрунтується на знанні меж адаптаційної мінливості популяцій збудника та резервів саморегуляції [12, 13].

2. Обґрунтування дослідження

Не дивлячись на інтенсивне вивчення проблеми НС в Україні, багато питань епідеміології цієї інфекції розроблені ще недостатньо. Це знач-

ною мірою було зумовлено відсутністю офіційної реєстрації в Україні гострого НС до 2003 року, а хронічного НС – до 2010 року. Зокрема недостатньо вивчені внутрішні механізми регуляції епідемічного процесу НС. При цьому мало досліджено гетерогенність і мінливість популяції вірусу HCV, що складає основу динаміки епідемічного процесу НС (ЕР НС), характеристика ЕР НС на популяційному та соціо-системному рівні.

Популяція вірусу НС характеризується високим ступенем гетерогенності [14, 15]. До теперішнього часу ідентифіковано шість основних генотипів HCV, що позначаються римськими цифрами від I до VI (по Н. Okamoto) або арабськими цифрами від 1 до 6 (по Р. Simmonds) [16]. При порівняльному аналізі гомології РНК вірусу НС (HCV RNA) різних генотипів було встановлено наявність більше 100 субтипів (рівень гомології між різними субтипами всередині генотипу – 70–85 %). Крім того відмінності в послідовності в 1–14 % визначають існування множинних варіантів (або квазівидів) вірусу. Швидка зміна HCV лежить в основі тривалого (іноді довічного) його носійства. В даний час генотипування HCV – основний інструмент вивчення молекулярної епідеміології гепатиту С [17]. За даними авторів визначення генотипів HCV має велике значення для практичної медицини, так як дозволяє вирішувати завдання епідеміологічного нагляду за інфекцією, прогнозування результатів захворювання і вироблення тактики протівірусної терапії. Дані по структурі генотипів HCV можуть бути використані як для кращого розуміння інфекції HCV, так і для створення поінформованості широкої громадськості, а також для здійснення профілактичних стратегій. Проведення молекулярно-генетичного моніторингу HCV на досліджуваній території – важлива частина епідеміологічного нагляду за цією інфекцією [18].

Відомо, що генотипи 1, 2 і 3 HCV є найбільш поширені, при цьому той чи інший їх субтип домінує в різних географічних зонах. Про поширеність різних генотипів і субтипів HCV в окремих регіонах України досі є невелика кількість повідомлень. У цих

роботах було відзначено домінування субтипу 1b HCV, яке зберігається до теперішнього часу [19, 20]. Відносно поширення інших субтипів HCV на території України в доступній літературі є обмежені дані. У зв'язку з цим представляється актуальним аналіз вивчення структури генотипів HCV серед різних груп населення території з середнім ступенем урбанізації в динаміці за 20 років (на прикладі Рівненської області Північно-Західного регіону України).

3. Мета дослідження

Вивчення прихованих механізмів розвитку епідемічного процесу гепатиту С, динаміки зміни структури генотипів HCV, які циркулюють серед населення регіону України з середнім ступенем урбанізації (на прикладі Рівненської області), виявлення природної мінливості вірусу ГС.

4. Матеріали і методи дослідження

Проаналізовані показники захворюваності АНС за 1993–2016 роки та захворюваності СНС за 2010–2016 роки населення Рівненської області Північно-Західного регіону України, а також представлена захворюваність цими інфекціями в порівнянні з іншими регіонами України (за 2015–2016 роки) при вивченні статистичних форм звітності про окремі інфекційні та паразитарні захворювання. Проаналізовані результати власних досліджень генотипування HCV за період 2011–2016 роки у 70 первинних донорів крові, у яких вперше виявили генетичні маркери HCV методом зворотної транскрипції полімеразної ланцюгової реакції (RT-PCR). Дослідження проведені у акредитованій в системі ДСТУ ISO 17025 на проведення молекулярно-генетичних досліджень вірусологічній лабораторії ДУ «Рівненський обласний лабораторний центр МОЗ України» (раніше ДУ «Рівненський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України») на ампліфікаторі iQ5 Bio Rad в режимі реального часу за допомогою тест-систем «Ампли Сенс HCV-Fl» і «Ампли Сенс HCV-монітор-FRT» з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією в режимі «реального часу». Генотипування HCV проведено на ампліфікаторі «Терцик» (ДНК-Технологія) за допомогою ПЛР тест-систем «Ампли Сенс HCV-генотип-EPh» для ампліфікації ділянки кДНК вірусу гепатиту С (сDNA HCV) генотипів і субтипів 1a, 1b, 2, 3a.

Для аналізу динаміки зміни генотипів використані дані власних досліджень генотипування HCV у 139 амбулаторних хворих з наявністю в крові HCV RNA (які були представлені медичними працівниками, ВІЛ-інфікованими особами та іншими пацієнтами КІЗ), проведені авторами у 2007–2010 роках у вірусологічній лабораторії ДЗ «Рівненська обласна санітарно-епідеміологічна станція МОЗ України» та генотипування HCV у 409 хворих хронічним гепатитом С, які були госпіталізовані у 2007–2016 роках в Рівненський обласний лікувально-діагностичний гепатологічний центр та обстежені у акредитованих лабораторіях, і дані вивчення структури генотипів

HCV у 20 донорів крові Рівненської області, які були досліджені у 1995–1996 роках в інституті вірусології ім. Д. Й. Івановського (м. Москва) [20]. При проведенні досліджень використовували положення методичних вказівок МВ 9.9.5.101-2003 «Застосування полімеразної ланцюгової реакції для виявлення збудників інфекційних захворювань людини» та інших нормативних документів МОЗ України.

Ампліфікацію ділянки «core» гена нетипованих зразків проводили з використанням праймерів, запропонованих Ohno et al. [21] в НДІ вірусології ім. Д. Й. Івановського у 2012 році під керівництвом доктора медичних наук, члена-кореспондента РАМН, професора Шахгільдяна Й. В. за допомогою к.б.н. Самохвалова Є. І.:

1-й раунд ампліфікації з виділеною кДНК і праймерами:

5'-GGGAGGTCTCGTAGACCGTGCACCATG-3'
3'-Ac2GAG(AC)GG(GT)AT(AG)TACCCCATGAG(AG)TCGGC

2-й раунд:

5'-S7AGACCGTGCACCATGAGCAC
3'-A5TACGCCGGGGGTCA(TG)T(GA)GGGCCCCA

Умови ПЛР 1-й:

94 °C – 1 хв., 45 °C – 1 хв., 72 °C – 1 хв. – 20 циклів;
94 °C – 1 хв., 60 °C – 1 хв., 72 °C – 1 хв. – 20 циклів;

Умови ПЛР 2-й:

94 °C – 1 хв., 62 °C – 45 сек., 72 °C – 1 хв. – 30 циклів

Розмір амплікона – 322 н.п. секвенували з праймером S7 з використанням автоматичного секвенатора ABI Prism3130Avant («Applied Biosystems», США) згідно з інструкцією виробника. Аналіз нуклеотидних послідовностей виконували з використанням пакета прикладних програм Lasergene («DNASTAR, Inc.», США).

Для статистичної обробки отриманих результатів дослідження використовували параметричні і непараметричні методи варіаційної статистики. Визначали показник середніх величин (M), стандартну помилку середніх величин (m), t-критерій Стьюдента (різницю рахували достовірною при ймовірності $P \geq 95\%$, $p \leq 0,05$), U-критерій Манна-Уїтні, ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Відносні показники представлені як $M \pm m$. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel і Statistica 6.0 (StatSoft, США).

5. Результати дослідження

Порівнюючи захворюваність гострим гепатитом С на території Рівненської області Північно-Західного регіону України за 1993–2016 роки ми мали змогу встановити, що з 2003 р. по 2016 р. показники захворюваності АНС в області були низькими і коливалися від $1,2 \text{ } \frac{0}{0000}$ до $0,78 \text{ } \frac{0}{0000}$ з тенденцією до зниження. Середній багаторічний рівень захворюваності в області склав $0,99 \text{ } \frac{0}{0000}$, що було в 1,87 рази менше показника по Україні ($1,85 \text{ } \frac{0}{0000}$). При цьому рівень захворюваності АНС в м. Рівне був достовірно вищий (середньорічний показник склав $1,97 \text{ } \frac{0}{0000}$ проти $0,99 \text{ } \frac{0}{0000}$ в цілому по області).

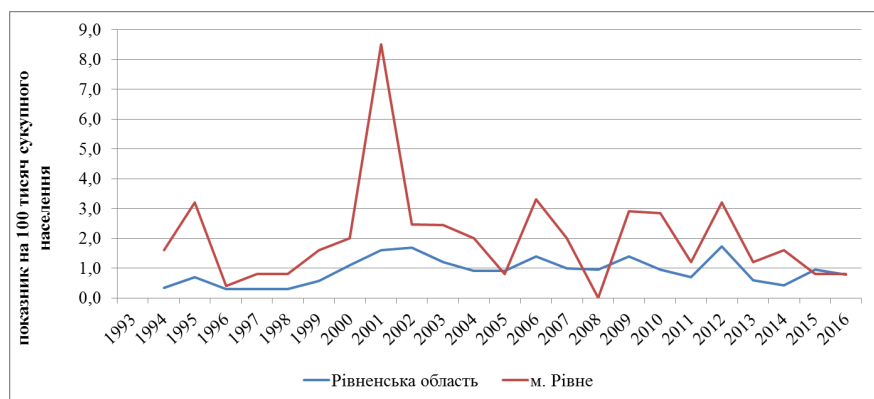


Рис. 1. Захворюваність гострим гепатитом С (АНС) населення Рівненської області та м. Рівне за період 1993–2016 роки

Якщо у 1994 році захворюваність АНС в м. Рівне становила $1,6 \text{ ‰}$ (по області – $0,35 \text{ ‰}$), то в 2001 році вона виросла відповідно в 5,3 і 4,5 рази і досягла співвідносно $8,5 \text{ ‰}$ і $1,6 \text{ ‰}$ (рис. 1). Такий ріст захворюваності АНС в цей період, на наш погляд, був пов'язаний, як з покращенням лабораторної діагностики АНС з використанням більш удосконалених тест-систем, так і з реальним посиленням інтенсивності епідемічного процесу цієї інфекції. Ріст захворюваності АНС з 1994 р. по 2001 р. в м. Рівне був відмічений на фоні значного збільшення кількості осіб, які вживали наркотичні речовини, в тому числі внутрішньовенно. Якщо у 1994 році в м. Рівне було зареєстровано 284 хворих наркоманією, то в 2001 році ця кількість збільшилась в 2,17 рази і склала 615 осіб.

В загальній структурі гострих гепатитів питома вага АНС зростала з $0,95 \%$ у 2003 р. до $25,3 \%$ у 2012 р. з подальшим зниженням до $6,8 \%$ у 2016 р., що було пов'язано із значним зменшенням питомої ваги гепатиту А у 2012 році до $17,8 \%$ і в подальшому до збільшення цього показника до $69,9 \%$ у 2016 році (рис.2). У віковій структурі хворих АНС переважали особи 20–29 років і не було зареєстровано випадків цієї інфекції серед дітей до 14 років.

Захворюваність на вперше виявленій СНС ($8,17 \text{ ‰}$), офіційна реєстрація якого в Україні була

розпочата в 2010 р., в цей рік в 8,5 разів перевищувала захворюваність АНС. В подальшому це співвідношення зросло і у 2016 році склало 16,9 рази (рис. 3). В етіологічній структурі хворих на хронічні гепатити мало місце значне переважання питомої ваги СНС, частка якого більше як в 5 раз перевищувала питому вагу хронічного гепатиту В. Середній багаторічний рівень захворюваності СНС в області склав $8,68 \text{ ‰}$, що було в 1,42 рази менше загальноукраїнського показника ($12,25 \text{ ‰}$). Захворюваність СНС має чітку тенденцію до зростання.

У 2016 році захворюваність СНС у Рівненській області зросла порівняно з 2010 роком в 1,6 рази і склала $13,19 \text{ ‰}$. В Україні цей показник зріс в 1,4 рази з $9,6 \text{ ‰}$ у 2010 році до $13,69 \text{ ‰}$ у 2016 році. Аналогічні тенденції поширення гострого і хронічного гепатиту С відмічені в сусідніх Волинській, Львівській, Тернопільській, Житомирській, Хмельницькій областях (рис. 3).

Дослідження методом RT-PCR 96 первинних донорів крові, у яких в крові виявляли anti-HCV, встановило, що у 77 ($80,21 \pm 3,07 \%$) з них була виявлена HCV RNA. Вивчення структури генотипів HCV у 70 первинних донорів крові, показало, що субтип 1b HCV був виявлений у 36 ($51,43 \pm 5,97 \%$), субтип 3a HCV – у 22 ($31,43 \pm 5,55 \%$) осіб, генотип 2 HCV у трьох ($4,29 \pm 2,42 \%$), не вдалося типувати генотип HCV у 9 ($12,85 \pm 3,99 \%$) первинних донорів крові (рис. 4).

Серед обстежених 237 хворих хронічними гепатитами, які були госпіталізовані у 2011–2016 роках у Рівненський обласний лікувально-діагностичний гепатологічний центр, субтип 1b HCV був визначений у 160 осіб ($67,51 \pm 3,04 \%$), субтип 3a HCV виявили у 58 ($24,47 \pm 2,79 \%$), генотип 2 HCV – у 15 ($6,33 \pm 1,58 \%$), субтип 1a HCV – у 3 ($1,27 \pm 0,73 \%$), генотип 4 HCV – у одного хворого, що склало $0,42 \pm 0,42 \%$.

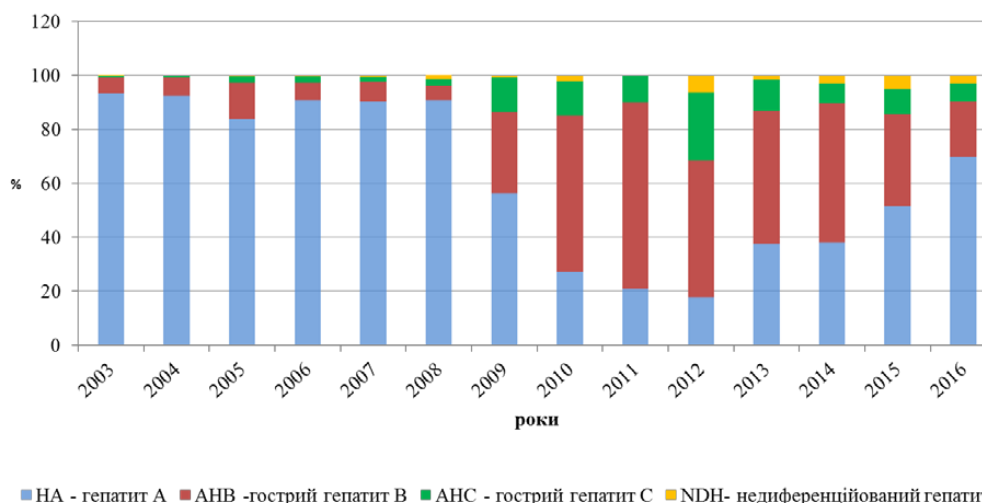


Рис. 2. Зіставлення питомої ваги гострого ГС (АНС) в структурі гострих гепатитів Рівненської області за 2003–2016 рр.

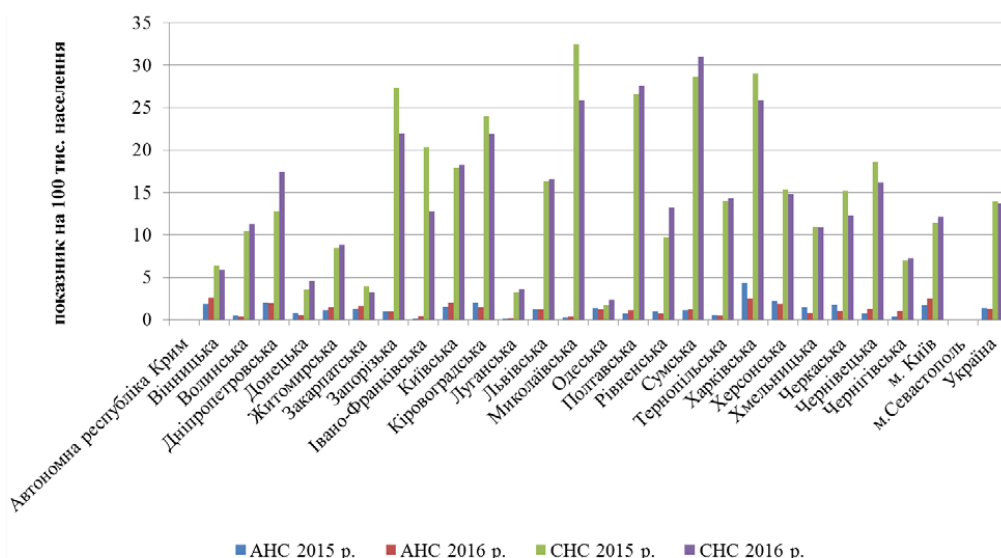


Рис. 3. Захворюваність гострим гепатитом С (АНС) та хронічним гепатитом С (СНС) населення Рівненської області в порівнянні з іншими регіонами України за період 2015–2016 роки

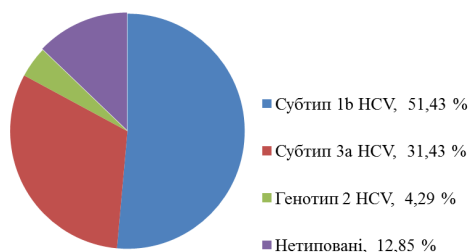


Рис. 4. Частота виявлення генотипів та субтипів HCV серед первинних донорів крові (2011–2016 рр.)

У амбулаторних хворих за період 2007–2010 роки субтип 1b HCV був виявлений у 78 осіб, що склало 56,12±4,21 % від загальної кількості обстежених пацієнтів цієї групи, субтип 1a HCV – у 5 (3,59±1,58 %). Субтип 3a HCV тестували у 27 (19,43±3,36 %) амбулаторних хворих, ще у 10 осіб (7,19±2,19 %) був визначений генотип 2 HCV, а у 3 (2,16±1,23 %) – суміщені генотипи 1b+2, у одного пацієнта (0,72±0,72 %) – субтипи 1b+3a, ще у 15 (10,79±2,63 %) типувати генотипи HCV не вдалось. В той же час серед 172 хворих хронічними гепатитами, які були госпіталізовані у 2007–2010 роках у Рівненський обласний лікувально-діагностичний гепатологічний центр, субтип 1b HCV виявляли у 129 осіб (75,0±3,3 %), субтип 3a HCV – у 36 (20,93±3,1 %), генотип 2 HCV – у 5 (2,91±1,28 %), субтип 1a HCV – у 3 (1,27±0,73 %), не вдалось визначити генотип у 2 хворих, що склало 1,16±0,82 %.

У 1996 році при генотипуванні методом RT-PCR 20 зразків плазми крові донорів (які проживали у Рівненській області і у яких виявили HCV RNA), у 17 (85±8,19 %) тестували субтип 1b HCV, у 2 (10,0±6,88 %) – субтип 3a HCV, у одного пацієнта (5,0±5,0 %) генотип HCV визначити не вдалось. В той же час субтипи 1a, 2a, 2b HCV не були виявлені [20].

За останні 20 років серед населення Рівненської області Північно-Західного регіону України структура генотипів HCV зазнала певних змін – зменшилася питома вага субтипу 1b HCV з 85±8,19 % до 51,43±5,97 % (p<0,05) і збільшилася питома вага субтипу 3a HCV з 10,0±6,88 % до 31,43±5,55 % (p<0,05). При цьому відбувається поступове зниження питомої ваги субтипу 1b HCV, якщо у 1995–1996 роках цей показник складав 85±8,19 %, у 2007–2010 роках – 56,12±4,21 %, то у 2011–2016 роках – 51,43±5,97 %, натомість частота виявлення субтипу 3a HCV за цей період поступово зросла (з 10,0±6,88 % до 19,43±3,36 % і 31,43±5,55 % відповідно). Також відмічається зростання питомої ваги нетипованих штамів HCV з 5,0±5,0 % до 12,85±3,99 % (рис. 5).

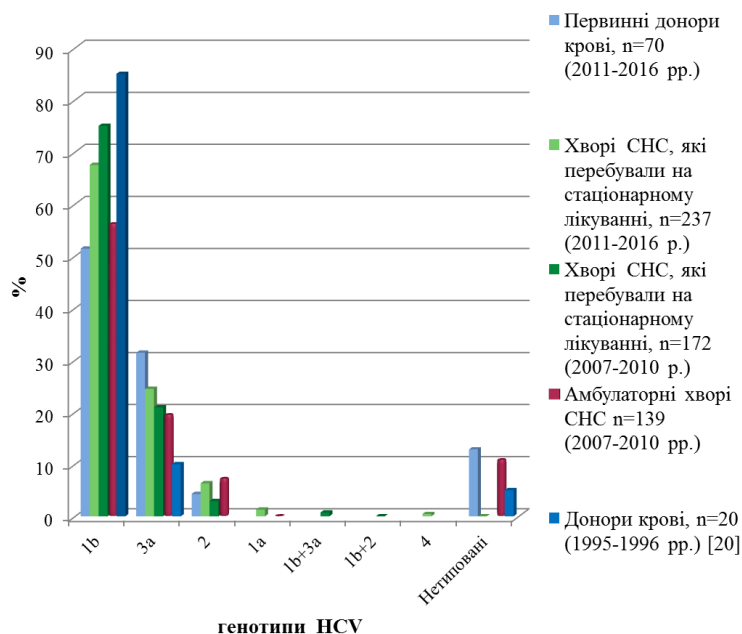


Рис. 5. Порівняння частоти виявлення окремих генотипів HCV серед різних груп населення Рівненської області в 2007–2016 рр. з даними 1995–1996 рр. [20]

У той же час серед груп населення, де не було відзначено внутрішньовенне введення наркотичних препаратів, питома вага субтипу 1b HCV була значна. Так у медичних працівників питома вага субтипу 1b HCV була достовірно вища, ніж у інших пацієнтів, які, в основному, були представлені особами, які вживали наркотичні препарати внутрішньовенно, (78,85±5,66 % і 47,06±6,05 % відповідно, $p < 0,05$), а питома вага субтипу 3a HCV була співвідносно в 4,4 рази нижче – 7,69±3,69 % і 26,47±5,35 % ($p < 0,05$).

Також у 19 ВІЛ-інфікованих пацієнтів (серед яких переважали особи, які вживали наркотичні речовини внутрішньовенно) субтип 1b HCV був виявлений у 5 осіб (26,32±10,38 %), субтип 3a – у 5 (26,32±10,38 %), генотип 2 – у 2 осіб (10,52±7,23 %), субтип 1a HCV – у одного (5,26±5,26 %), ще у 6 хворих (31,58±10,96 %) типувати генотип вірусу гепатиту С не вдалося (рис. 6).

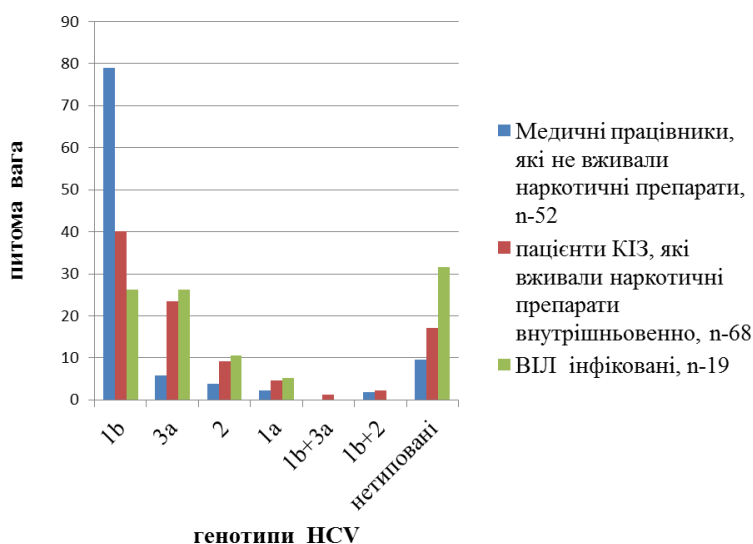


Рис. 6. Частота виявлення окремих генотипів HCV серед медичних працівників та інших груп населення Рівненської області в 2007–2010 рр.

Методом секвенування субтип 1b HCV був визначений у 3-х хворих СНС, у яких не вдалося виявити генотип HCV методом RT-PCR за допомогою тест-систем торгової марки «Амплі Сенс» і з використанням праймерів, запропонованих Ohno et al. [21]. Це дослідження показало, що на обстеженій території Рівненської області Північно-Західного регіону України циркулюють варіанти вірусу гепатиту С, генотипувати які часто не вдається комерційними тест-системами торгової марки «Амплі Сенс» і лабораторно-дослідницькою системою за методом Ohno et al. [21]. Така ситуація може бути пов'язана з природною мінливістю вірусу HCV (субтипу 1b) в core регіоні (на ділянці, що відповідає розміру амплікона 322 н.п.) у 3 хворих СНС, що склало 3,7±2,09 % від всіх хворих СНС досліджуваної групи (81 чол.), у яких було виявлено субтип 1b HCV. У досліджених методом секвенування кДНК трьох пробах (на ділянці core HCV) розміром 322 н.п. виявлена точкова природна мінливість від 6 до 13 основ (13, 7, 6).

Найбільшу питому вагу становили заміни Т (U) на С – 23,1 % (6 з 26), А на С – 19,2 % (5 з 26) і С на Т (U) – 15,4 % (4 з 26). Тільки в одному випадку з 26 (3,8 %) була заміна відразу 2-х сусідніх основ (А на Т (U) і А на С).

6. Обговорення результатів дослідження

Рівненська область розташована на Північному Заході України, на Півночі межує з Брестською, на Північному Сході – з Гомельською областями республіки Білорусь, на Сході – з Житомирською, на Південному Сході – з Хмельницькою, на Півдні – з Тернопільською, на Південному Заході – з Львівською, на Заході – з Волинською областями України. Населення області налічує 1161,8 тис. чоловік, що складає 2,3 % населення України. Кількість міського населення в області нижча, ніж у цілому по Україні і становить 47,6 %, що характеризує середній ступінь урбанізації [22].

Аналізуючи результати дослідження широти поширення окремих генотипів вірусу гепатиту С серед різних груп населення Рівненської області Північно-Західного регіону України протягом 20 років, ми мали змогу встановити наступне: на популяційному рівні епідемічного процесу HCV на території Рівненської області Північно-Західного регіону України популяція HCV характеризується високим ступенем гетерогенності з переважанням в структурі окремих генотипів. За багаторічний період спостереження 1995–2016 роки домінує субтип 1b HCV, який виявляли у 85±8,19 % – 51,43±5,97 % обстежених осіб, широко поширений субтип 3a HCV – у 31,43±5,55 % – 10,0±6,88 %, циркулюють генотипи 2 HCV – у 7,19±2,19 % – 2,91±1,28 %, субтип 1a HCV – у 3,5±1,58 % – 1,27±0,73 %, відмічено поодинокий випадок циркуляції генотипу 4 HCV, ще у 12,85±3,99 % – 1,16±0,82 % в різних групах обстежених встановити генотип HCV не вдалось.

Аналогічні тенденції в структурі генотипів HCV виявлені іншими дослідниками. На території з помірною активністю епідемічного процесу HCV в РФ генотип 1b виявляли у 42,9±2,7 % інфікованих осіб; генотип 3a – у 40,1±2,7 % [23]. Результати досліджень в Московській області РФ показали, що субтипи HCV 1b и 3a зустрічались з однаковою частотою – 47,6 % [24]. А в Якутії серед населення залишається домінуючим субтип 1b – 88,1 % [25].

Результати аналізу молекулярно-генетичних досліджень методом ПЛР дають підставу вважати, що динаміка епідемічного процесу HCV на території Рівненської області Північно-Західного регіону України обумовлена самоперебудовою популяції HCV, яка відбувається внаслідок еволюційно закріплених механізмів мінливості (у 3,7±2,09 % осіб з субтипом 1b HCV на ділянці core HCV розміром 322 н.п. виявлена точкова природна мінливість вірусу HCV від 6 до 13 нуклеотидних основ) і коливань в

показниках колективної стійкості популяції HCV. За останні 20 років виявлено достовірність відмінностей в широті поширення окремих генотипів HCV: зменшення питомої ваги субтипу 1b HCV з $85 \pm 8,19$ % до $51,43 \pm 5,97$ % ($p < 0,05$) і збільшилася питома вага субтипу 3a HCV з $10,0 \pm 6,88$ % до $31,43 \pm 5,55$ % ($p < 0,05$).

В ході дослідження було виявлено, що на соціосистемному рівні епідемічного процесу HCV на території Рівненської області Північно-Західного регіону України функціонування паразитарної системи визначають біологічні властивості популяції HCV у взаємовідношенні з популяцією специфічного хазяїна в умовах природного і соціального середовища, в яких продовжується еволюційний розвиток паразитарної системи HCV. Так серед груп населення, де не було відзначено внутрішньовенне введення наркотичних препаратів (у медичних працівників) питома вага субтипу 1b HCV була достовірно вища, ніж у пацієнтів, які вживали наркотичні препарати внутрішньовенно ($78,85 \pm 5,66$ % і $47,06 \pm 6,05$ % відповідно) ($p < 0,05$), а питома вага субтипу 3a HCV була в 4,4 рази нижче – ($7,69 \pm 3,69$ % і $26,47 \pm 5,35$ %, $p < 0,05$).

Подібну тенденцію в останні роки спостерігали інші дослідники на території з помірною активністю епідемічного процесу HCV: у медичних працівників встановлено наявність двох субтипів HCV, де субтип 1b ($81,0 \pm 8,5$ %) достовірно переважав над субтипом 3a ($19,0 \pm 8,5$ %) ($p < 0,01$), при цьому серед ін'єкційних наркоманів показано домінування субтипу 3a в $52,2 \pm 6,0$ % [23].

За цими даними можна стверджувати, що для адекватного прогнозування розвитку епідемічної ситуації та оцінки тенденцій в розвитку регіональних особливостей проявів епідемічного процесу HCV в сучасних умовах стає вкрай актуальним перманентний моніторинг генетичної структури природної популяції HCV шляхом створення надійної і інформативної системи диференціації HCV в межах субтипу, що дозволить вивчати питання, пов'язані з динамікою зміни генетичної структури популяції вірусу, антропогенним і іншими впливами на неї, а також дозволить передбачити появу нових епідемічно важливих варіантів HCV.

7. Висновки

1. На популяційному рівні епідемічного процесу HCV на території Рівненської області Північно-Західного регіону України популяція HCV характеризується високим ступенем гетерогенності з переважанням в структурі окремих генотипів. За багаторічний період спостереження 1995-2016 роки домінує субтип 1b HCV, який виявляли у $85 \pm 8,19$ % – $51,43 \pm 5,97$ % обстежених осіб, широко поширений субтип 3a HCV – у $31,43 \pm 5,55$ % – $10,0 \pm 6,88$ %, циркулюють генотипи 2 HCV – у $7,19 \pm 2,19$ % – $2,91 \pm 1,28$ %, субтип 1a HCV – у $3,5 \pm 1,58$ % – $1,27 \pm 0,73$ %, відмічено поодинокий випадок циркуляції генотипу 4 HCV, ще у $12,85 \pm 3,99$ % – $1,16 \pm 0,82$ % серед різних груп обстежених встановити генотип HCV не вдалось.

2. Динаміка епідемічного процесу HCV на території Рівненської області Північно-Західного регіону України обумовлена самоперебудовою популяції HCV, яка відбувається внаслідок еволюційно закріплених механізмів мінливості (у $3,7 \pm 2,09$ % осіб з субтипом 1b HCV на ділянці core ВГС розміром 322 н.п. виявлена точкова природна мінливість вірусу HCV від 6 до 13 нуклеотидних основ) і коливань в показниках колективної стійкості популяції HCV (за останні 20 років виявлено зменшення питомої ваги субтипу 1b ВГС з $85 \pm 8,19$ % до $51,43 \pm 5,97$ % ($p < 0,05$) і збільшилася питома вага субтипу 3a ВГС з $10,0 \pm 6,88$ % до $31,43 \pm 5,55$ % ($p < 0,05$)).

3. Для адекватного прогнозування розвитку епідемічної ситуації та оцінки тенденцій в розвитку регіональних особливостей проявів епідемічного процесу HCV в сучасних умовах стає вкрай актуальним перманентний моніторинг генетичної структури природної популяції HCV шляхом створення надійної і інформативної системи диференціації HCV в межах субтипу, що дозволить вивчати питання, пов'язані з динамікою зміни генетичної структури популяції вірусу, антропогенним і іншими впливами на неї, а також дозволить передбачити появу нових епідемічно важливих варіантів HCV. Це дає підстави рекомендувати проведення перманентного молекулярно-генетичного моніторингу HCV методами RT-PCR та секвенування частини геному HCV для виявлення прихованих механізмів розвитку епідемічного процесу гепатиту С на досліджуваній території.

Література

1. Гураль, А. Л. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні [Текст] / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський, Т. А. Сергеева та ін. // Профілактична медицина. – 2011. – № 1. – С. 9–17.
2. Сергеева, Т. А. П'ять років офіційної реєстрації хронічних вірусних гепатитів в Україні: статистика та епідеміологічні особливості поширення [Текст] / Т. А. Сергеева, В. Р. Шагінян, О. С. Івськів // «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського. – Київ, 2015. – С. 76–70.
3. Медицинская вирусология [Текст] / под ред. Д. К. Львова. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. – 656 с.
4. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) [Текст] / под ред. И. В. Шахгильдяна, М. И. Михайлова, Г. Г. Онищенко. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗРФ, 2003. – 384 с.
5. Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region [Text]. – WHO, 2016. – Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/318320/European-action-plan-HS-viral-hepatitis.pdf?ua=1
6. Мохорт, Г. А. Нозологічна структура інфекційної смертності в Україні (1965–2015) [Текст] / Г. А. Мохорт, А. Ковальчук, Р. Родина // Регіональний Науковий Симпозіум в рамках концепції «Єдине здоров'я» та Семінар із рецензування та відбору наукових робіт за підтримки ПЗСБД в Україні. – Київ, 2017. – С. 122.

7. Громашевский, Л. В. Избранные труды. Т. 2. Теоретические вопросы эпидемиологии [Текст] / Л. В. Громашевский. – Киев: Здоров'я, 1987. – 360 с.
8. Беляков, В. Д. Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические механизмы) [Текст] / В. Д. Беляков, Д. Б. Голубев, Г. Д. Каминский, В. В. Тец. – Л.: Медицина, 1987. – 240 с.
9. Черкасский, Б. Л. Глобальная эпидемиология [Текст] / Б. Л. Черкасский. – М.: Практическая медицина, 2007. – 448 с.
10. Simmonds, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on [Text] / P. Simmonds // Journal of General Virology. – 2004. – Vol. 85, Issue 11. – P. 3137–3188. doi: 10.1099/vir.0.80401-0
11. Покровский, В. И. Лабораторная диагностика инфекционных болезней [Текст] / В. И. Покровский, М. Г. Творогова, Г. А. Шипулин. – Москва: Бином, 2014. – 648 с.
12. Беляков, В. Д. Эпидемиология [Текст]: учебник / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев. – М.: Медицина, 1989. – 416 с.
13. Фролов, А. Ф. Молекулярная эпидемиология вирусных и прионных инфекций [Текст] / А. Ф. Фролов, В. И. Задоя рожная. – К.: ДИА, 2010. – 280 с.
14. Kalinina, O. A Natural Intergenotypic Recombinant of Hepatitis C Virus Identified in St. Petersburg [Text] / O. Kalinina, H. Norder, S. Mukomolov, L. O. Magnius // Journal of Virology. – 2002. – Vol. 76, Issue 8. – P. 4034–4043. doi: 10.1128/jvi.76.8.4034-4043.2002
15. Smith, D. B. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource [Text] / D. B. Smith, J. Bukh, C. Kuiken, A. S. Muerhoff, C. M. Rice, J. T. Stapleton, P. Simmonds // Hepatology. – 2013. – Vol. 59, Issue 1. – 318–327. doi: 10.1002/hep.26744
16. Simmonds, P. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes [Text] / P. Simmonds, J. Bukh, C. Combet, G. Deléage, N. Enomoto, S. Feinstone et. al. // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, Issue 4. – P. 962–973. doi: 10.1002/hep.20819
17. Андрейчин, А. М. Епідеміологія [Текст]: підручник / А. М. Андрейчин, З. П. Васишин, Н. О. Виноград; за ред. І. П. Колесникової. – Вінниця: Нова Книга, 2012. – 576 с.
18. Михайлова, Ю. В. Особенность эпидемического процесса гепатита С на территории крупного города европейской части России [Текст] / Ю. В. Михайлова, Т. Н. Быстрова, Е. И. Ефимов // Медицинский Альманах. – 2013. – № 2 (26). – С. 86–90.
19. Малый, В. П. Молекулярная эпидемиология облигатно-гепатотропных вирусов и их влияние на клинические проявления и исходы болезни [Текст] / В. П. Малый, Т. И. Лядова, О. В. Волобуева, О. В. Гололобова // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 89–94.
20. Мартынюк, Г. А. Гепатит С на территории Северо-Западной Украины [Текст] / Г. А. Мартынюк, И. В. Шахгильдян, С. А. Крамарев и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 4. – С. 25–28.
21. Ohno, T. New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3b, 4, 5a and 6a [Text] / T. Ohno, M. Mizokami, R.-R. Wu et. al. // J. of Clinical Microbiology. – 1997. – Vol. 35, Issue 1. – P. 201–207.
22. Демографічний паспорт території [Електронний ресурс]. – Режим доступа: http://database.ukrcensus.gov.ua/Mult/Dialog/statfile1_c_files/pasport1.htm
23. Быстрова, Т. Н. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов вируса гепатита С, циркулирующих на территории с умеренной активностью эпидемического процесса [Текст] / Т. Н. Быстрова, Ю. В. Михайлова // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 28–31.
24. Кузин, С. Н. Структура генотипов вируса гепатита С у пациентов с хроническим гепатитом С [Текст] / С. Н. Кузин, П. Е. Крель, Т. М. Игнатова и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 3. – С. 33–38.
25. Слепцова, С. С. Генотипы вирусов гепатитов В, С и D и первичный рак печени в Якутии [Текст] / С. С. Слепцова, А. Г. Рахманова, Т. Т. Бугаева и др. // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2013. – С. 369.

Дата надходження рукопису 14.07.2017

Хоронжевська Інна Станіславівна, кандидат медичних наук, завідувач лабораторії, вірусологічна лабораторія, Державна установа «Рівненський обласний лабораторний центр МОЗ України», вул. Котляревського, 3, м. Рівне, Україна, 33018
E-mail: inna-kh2017@ukr.net

Сергєєва Тетяна Анатоліївна, доктор медичних наук, заступник директора, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського» НАМН України, вул. М. Амосова, 5, м. Київ, Україна, 03680

Мартинюк Галина Андріївна, кандидат медичних наук, завідувач центром, Рівненський обласний лікувально-діагностичний гепатологічний центр, вул. 16 Липня, 36, м. Рівне, Україна, 33028

Мороз Віктор Олексійович, завідувач відділенням, відділення епідеміологічного нагляду (спостереження), Державна установа «Рівненський обласний лабораторний центр МОЗ України», вул. Котляревського, 3, м. Рівне, Україна, 33018

Бялковський Олександр Вікторович, заступник директора, Державна установа «Рівненський обласний лабораторний центр МОЗ України», вул. Котляревського, 3, м. Рівне, Україна, 33018

Сафонов Роман Валерійович, в. о. директора, Державна установа «Рівненський обласний лабораторний центр МОЗ України», вул. Котляревського, 3, м. Рівне, Україна, 33018